

施保利通与利可君治疗小儿感染继发粒细胞减少症的疗效

王宇, 徐颖颖*, 张相彩, 郑韧, 金洁, 王翠莲, 江欢欢, 朱圣婷(杭州市红十字会医院药剂科, 杭州 310006)

摘要: 目的 探讨施保利通与利可君治疗小儿感染继发粒细胞减少症的疗效。方法 回顾性分析 2013 年 1 月—2017 年 3 月 80 例感染继发粒细胞减少症的患儿, 根据服用升白细胞药物种类不同分为对照组($n=20$)、施保利通组($n=20$)、利可君组($n=20$)和联用组($n=20$), 均给予抗感染和对症治疗。治疗前后 3~7 d, 比较 4 组患儿白细胞、粒细胞升高的比例、感染控制率和住院天数等。结果 与对照组相比, 利可君组和联用组患者白细胞、粒细胞比值显著升高($P<0.05$), 住院天数显著缩短($P<0.05$); 与施保利通组比较, 联用组白细胞、粒细胞比值显著升高($P<0.05$)。各组退热天数、CRP 正常天数、咳嗽气喘天数无显著差异。结论 利可君组、施保利通与利可君联用组可明显促进患者的白细胞、粒细胞恢复, 有助于缩短患者住院天数, 未见明显不良反应。

关键词: 施保利通; 利可君; 粒细胞减少; 药物联用; 小儿感染

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)10-1546-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.10.025

引用本文: 王宇, 徐颖颖, 张相彩, 等. 施保利通与利可君治疗小儿感染继发粒细胞减少症的疗效[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(10): 1546-1548.

Effects of Esberitox and Leucogen for Treatment of Pediatric Infection Lead to Neutropenia

WANG Yu, XU Yingying*, ZHANG Xiangcai, ZHENG Ren, JING Jie, WANG Cuilian, JIANG Huanhuan, ZHU Shengting(Department of Pharmacy, Hangzhou Red Cross Hospital, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the clinical efficacy of Esberitox and Leucogen treating pediatric infection which lead to neutropenia. **METHODS** A total of 80 children with neutropenia in pediatric inpatient department from January 2013 to March 2017 were analyzed retrospectively. According to the different kinds of medicine, patients were divided into four groups: control group, Esberitox group, Leucogen group and combination group, 20 cases in each group were given symptomatic treatment. Comparing of the proportion of increasing eukocyte and granulocyte of controlling infection, the rate of controlling infection, the days of hospitalization in the four groups during giving treatment after 3-7 d. **RESULTS** The ratio of leukocyte to granulocyte in Leucogen group and combination group was significantly higher than that in the control group($P<0.05$), and the days of hospitalization in Leucogen group and combination group were shorter than the control group ($P<0.05$). The rate of leukocyte and granulocyte in combination group was higher than the Esberitox group($P<0.05$). The days of abatement of fever, the normal days of CRP, the days of cough had no difference in the four groups. **CONCLUSION** Leucogen group and combination group can improve leukocyte and granulocyte count back to normal, they shorter hospitalization days. There is no obvious adverse reaction between the two groups.

KEY WORDS: Esberitox; Leucogen; neutropenia; drug combination; pediatric infection

白细胞减少症的病因多种多样, 其中儿童病毒感染是引起白细胞减少的常见原因之一。患儿白细胞减少诊断明确后, 一般应治疗原发病, 服用抗病毒药物, 慎用抗菌药物, 避免使用可能使粒细胞降低的药物。一些患儿白细胞过少, 或者在治疗过程中白细胞回升不理想, 可加用升白细胞药物如施保利通、利可君等促进白细胞再生。施保利通含有侧柏叶、紫锥菊根、黄芪根、抗坏血酸等成分, 是一种免疫调节剂, 常用于各种感

染的辅助治疗和粒细胞减少症等^[1]。利可君为半胱氨酸衍生物, 服用后在十二指肠的碱性条件下与蛋白结合形成可溶性物质, 迅速被肠道吸收, 具有增强骨髓造血功能的作用, 用于预防、治疗白血球减少症及血小板减少症^[2]。尽管利可君升高粒细胞效果较好, 但在临床工作中, 一部分患儿综合疗效不理想, 近年来中西医结合治疗粒细胞减少症取得了一定疗效^[3]。本研究考察利可君和施保利通单用与联用对患儿粒细胞减少症的疗效。

作者简介: 王宇, 男, 硕士 Tel: 13758137404 E-mail: wangyuyjk@163.com

*通信作者: 徐颖颖, 女, 主任药师 Tel: 13906532935

E-mail: xuyingying208@163.com

1 临床资料

纳入杭州市红十字会医院 2013 年 1 月—2017 年 3 月的 2~10 岁诊断为感染伴粒细胞减少症的患儿 80 例, 其中伴有发热 72 例, 均伴有 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)升高, 平均年龄 5.2 岁, 男 45 例, 女 35 例。已排除伴有营养不良、贫血、佝偻病等易继发血象异常的病例, 患儿 2 个月内未使用免疫增强剂^[4]。

施保利通(德国夏普天然药物制药公司, 批准文号: Z20090002, 规格: 每片 300 mg); 利可君(江苏吉贝尔药业有限公司, 批准文号: H32025444, 规格: 每片 20 mg)。

2 方法

回顾性分析病例, 根据患儿服用升白细胞药物的不同分为对照组($n=20$)、施保利通组($n=20$)、利可君组($n=20$)和联用组($n=20$)。根据病情, 4 组均给予相应的抗感染和对症治疗^[5]。对照组给予常规抗感染对症治疗。施保利通组, 6 岁以下患儿给予每次 300 mg, 1 日 3 次; 7~12 岁患儿给予每次 600 mg, 1 日 3 次。利可君组患儿给予利可君每次 20 mg, 1 日 3 次。联用组患儿两药按照单独使用剂量一起服用。在患儿白细胞和粒细胞恢复正常后停药。检查方法: 根据《实用儿科学》, 粒细胞减少症为符合>1 岁的患儿中性粒细胞绝对值 $<1.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。患儿就诊当天早晨空腹抽取静脉血 4 mL, 进行外周血细胞分析检查, 治疗 3~7 d 后再次进行血细胞分析。比较 4 组患儿治疗前及治疗后 3~7 d 白细胞升高比、粒细胞升高比、退热时间、CRP 降到正常天数、咳嗽气喘症状明显控制时间和住院天数等指标。

使用 SPSS17.0 统计分析软件, 定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析(LSD 检验), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

80 例感染伴粒细胞减少的患儿在抗感染、对症治疗的基础上, 分为 4 组, 每组 20 例。对照组对症治疗不给予升白药物, 其他 3 组分别给予施保利通、利可君或两药联用。复查测定 3~7 d 与就诊第 1 天的白细胞、粒细胞比, 结果见表 1。

患儿用药后退热天数、CRP 正常天数、咳嗽气喘天数、住院天数比较见表 2。

表 1 用药第 3~7 天与用药第 1 天白细胞、粒细胞绝对值比值($n=20$, $\bar{x} \pm s$)

Fig. 1 The ratio of 3-7 d to 1 d leukocyte and granulocyte ($n=20$, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 白细胞比 | 粒细胞比 |
|-------|---------------------------|---------------------------|
| 对照组 | 1.23±0.35 | 1.25±0.43 |
| 施保利通组 | 1.60±0.50 | 1.57±0.50 |
| 利可君组 | 1.91±0.51 ¹⁾ | 1.77±0.50 ¹⁾ |
| 联用组 | 2.06±0.54 ¹⁾²⁾ | 2.06±0.63 ¹⁾²⁾ |

注: 与对照组相比, ¹⁾ $P < 0.05$; 与施保利通组相比, ²⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with the control group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with the Esberitox group, ²⁾ $P < 0.05$.

表 2 4 组患者考察指标结果的比较($n=20$, $\bar{x} \pm s$)

Fig. 2 Comparison of observational indexes in 4 groups of patients ($n=20$, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 退热天数/d | CRP 正常 天数/d | 咳嗽气喘 天数/d | 住院天数/d |
|-------|-----------|----------------|--------------|-------------------------|
| 对照组 | 2.00±1.49 | 6.25±4.83 | 6.90±7.49 | 10.20±3.21 |
| 施保利通组 | 1.80±1.70 | 5.10±3.71 | 5.95±5.50 | 8.50±3.27 |
| 利可君组 | 1.50±1.05 | 3.90±4.46 | 4.05±3.49 | 7.95±3.53 ¹⁾ |
| 联用组 | 1.35±1.35 | 2.75±2.05 | 2.80±3.07 | 6.55±2.61 ¹⁾ |

注: 与对照组相比, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with the control value, ¹⁾ $P < 0.05$.

由表 1 和表 2 可知, 与对照组相比, 联用组和利可君组白细胞、粒细胞显著升高($P < 0.05$), 其中联用组与施保利通组相比, 白细胞、粒细胞显著升高($P < 0.05$)。主要症状体征改善时间比较, 各组退热天数、CRP 正常天数、咳嗽气喘天数无显著差异。联用组和利可君组住院天数与对照组相比显著减少($P < 0.05$)。

有 7 名患儿在治疗中出现皮疹、发痒等情况, 不良反应级别为一般。因病毒感染或者使用抗菌药物也可能出现此类情况, 因此无法确定是否为施保利通或者利可君引起, 未见其他不良反应。

4 施保利通与利可君临床疗效评价

对儿童而言, 中性粒细胞绝对值 $<1.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 为粒细胞减少^[6]。急性病毒感染是导致儿童、特别是婴幼儿外周血粒细胞减少最常见的原因。呼吸道感染是儿童多发病, 儿童发热性中性粒细胞减少常常由呼吸道病毒引起。病毒感染早期可出现暂时性中性粒细胞百分率升高; 淋巴细胞比率相对下降, 但中后期时呈现反弹性升高^[7]。

施保利通所含糖蛋白和多糖能调节免疫系统的状态, 通过增强粒细胞移动, 活化巨噬细胞吞噬细胞残骸及病毒; 促进辅助 T 细胞抗原传递,

产生特定抗体；活化 T 细胞破坏受病毒感染的细胞；通过对自身免疫的激发而起到治疗作用^[8]。施保利通不仅可增强自身免疫功能，提高宿主的免疫应答，非抗原依赖性增强器官免疫防疫，并且可迅速改善患儿症状，减少因免疫功能减弱而引起再次感染的机会，具有预防和治疗病毒感染、消除病症、缩短病程、降低复发率等作用^[9]。

研究显示 L-半胱氨酸可显著增加白细胞计数，然而其在体内易被氧化为胱氨酸，难以达到预期疗效。利可君也叫利血生，结构为四氢噻唑，是一种半胱氨酸衍生物，可有效保护易于氧化的巯基，对提高白细胞计数有重要帮助^[10]。利可君可在十二指肠的碱性环境下与蛋白结合，进而形成可溶性物质而被吸收，从而达到增强骨髓造血系统功能的效果。因此该药物逐渐被广泛应用于白细胞减少症的治疗中，并取得了较好的疗效^[11]。

患儿采取了抗感染和退热等对症治疗，避免使用对骨髓有抑制作用的退烧药，各组之间治疗方案相似，有一定的可比性。随着自然病程的进展，粒细胞数量会随着病毒感染的治愈而逐渐增加，所以白细胞和粒细胞变化为主要治疗指标，退热天数、CRP 正常天数、咳嗽气喘天数、住院天数等为患儿康复的次要参考指标。但白细胞和粒细胞恢复至正常的时间个体之间有明显差异，大部分在 1~2 周左右恢复正常，使用升白细胞药物可以缩短病程。本实验通过对施保利通和利可君治疗小儿感染继发粒细胞减少症的疗效对比，结果发现，经过综合治疗，施保利通、利可君可升高感染继发粒细胞减少患者的白细胞、粒细胞比例，两药联用提高更加明显，使用施保利通和利可君后，住院天数也明显缩短^[12]。小儿病毒感染继发粒细胞减少症是儿科常见病，升高患儿的粒细胞计数对于疾病预后有很大帮助，儿童服用施保利通、利可君对于后期疾病痊愈也有一定帮助。施保利通、利可君在治疗中未发现明显不良反应。

由于感染伴粒细胞减少的患儿多数可以自愈，患儿的白细胞和粒细胞指标的变化和其他的临床指标受抗感染药物等其他治疗药物的干扰，有的患儿在病毒感染进程中粒细胞减少可能会反复出现，会对施保利通、利可君疗效和安全性评价产生一定的影响，有待于进一步临床试验研究，同时需要和家属充分沟通，对治疗进行及时评估。

REFERENCES

- [1] 王鹤, 张金环. 利巴韦林气雾剂与施保利通片联合治疗小儿疱疹性咽峡炎的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015(6): 725-727.
- [2] 朱立宁, 陈晓云, 张力, 等. 利可君防治恶性肿瘤放疗所致骨髓抑制的疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2014(9): 1724-1727.
- [3] 李维. 利可君联合地榆升白治疗恶性肿瘤化疗后白细胞减少症的临床研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018(33): 125-130.
- [4] KU B C, BAILEY C, BALAMUTH F. Neutropenia in the febrile child [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2016, 32(5): 329-334.
- [5] DOWNES K J, ZAOUTIS T E, SHAH S S. Guidelines for management of children with fever and neutropenia [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2013, 2(3): 281-285.
- [6] LEHRNBECHER T, ROBINSON P, FISHER B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(18): 2082-2094.
- [7] KNIGHT K. Question 2: Unexpected neutropenia in a febrile, but immunocompetent, child [J]. *Arch Dis Child*, 2015, 100(11): 1093-1095.
- [8] HUANG X E, CAO J, QIAN Z Y, et al. Leucogen tablets at 60 mg three times per day are safe and effective to control febrile neutropenia [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(19): 8495-8497.
- [9] 李惠英, 任丹阳, 宗静, 等. 施保利通与孟鲁司特治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床研究[J]. 云南中医中药杂志, 2016(8): 36-37.
- [10] 罗春龙. 60 例小儿中性粒细胞减少症的临床治疗探讨[J]. 中外医疗, 2015(28): 77-79.
- [11] 樊晓丽. 2013-2014 年儿童使用抗生素后 420 例血象分析[J]. 中国城乡企业卫生, 2016(02): 32-33.
- [12] 李华. 施保利通佐治传染性单核细胞增多症效果观察[J]. 中外医学研究, 2016(8): 113-115.

收稿日期: 2018-01-05

(本文责编: 曹粤锋)